Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber.

Ueber die vasotonische Wirkung des Uzarons.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Dr. med. dent. **Ernst Schwalm**
Arzt und Zahnarzt aus Lollar.

MARBURG 1930
Buchdruckerei von Joh. Hamel

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 25. April 1930.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. Einleitung.

Zu den wichtigsten Pflanzendrogen neben dem Opium und der Chinarinde gehört zweifellos das Rhizom einer in Südostafrika wachsenden, Ithongua genannten Gamphocarpusart. Die Uzaradroge ist zwar nicht wie die Chinarinde und das Opium ein Träger von Alkaloiden, sondern sie enthält eine Anzahl von pharmakologisch nicht weniger interessierenden Glykosiden und noch unbekannten, auch in ihrer chemischen Natur noch nicht geklärten Stoffen von starker Wirksamkeit. Wie *Gürber*[1]) schon bei seinen ersten tastenden Versuchen erkennen konnte, beruht die Hauptbedeutung der Uzarawirkung, insbesondere für die Therapie, auf ihrem Einfluß auf glattmusklige Organe, und zwar vornehmlich im Wirkungsgebiet des Sympathikus. Diese Feststellungen haben dann *Gürber*[2]) und seine Schüler *Frey*[3]) [4]), *Loening*[5]), *Hirz*[6]) weiter verfolgt, und sie fanden einen weitgehenden Parallelismus in der Wirkung des Uzarons und des Adrenalins bis auf die Unterschiede, daß Uzaron die Koronargefäße nicht erweitert, sondern verengert, und daß am *Läwen-Trendelenburg*'schen Froschgefäßpräparat keine Gefäßverengung eintrat. *Hirz*[7]) und *Vogt*[8]) hatten sich trotzdem für eine ausgesprochen sympathikotrope Wirkung des Uzarons eingesetzt, wie *Hirz* am plexusfreien und plexushaltigen *Magnus*'schen[9]) Warmblüterdarmpräparat, an der Blase und, gemeinsam mit *Vogt*[8]), am Uterus zu

[1]) Gürber: Münchn. Med. Wchschr. 1911, S. 1020.

[2]) Gürber: Therap. Halbmon.-Hefte 1920, S. 465.

[3]) Gürber und Frey: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1914, Bd. 75, S. 75.

[4]) Frey: Münchn. Med. Wchschr. 1913, Nr. 8.

[5]) Loening: 83. Vers. dtsch. Naturf. u. Aerzte. Karlsruhe 28. 9. 1911.

[6]) Hirz: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 74, S. 318.

[7]) Hirz: M. M. W. 1912, S. 2163 u. 1913, S. 2220.

[8]) Vogt: Ztrlbl. Gynaekol. 1921, S. 107.

[9]) Magnus: Pflüg. Arch. Bd. 102, 103, 108.

beweisen versuchte. Diese Forscher wurden in ihrer Annahme noch durch die Untersuchungen von *Gürber*[1]), *Gürber* und *Frey*[2]), *Loening*[3]) unterstützt insofern, als nach Uzara eine auch nach Ausschaltung des zentralen Tonus bestehenbleibende Blutdrucksteigerung festgestellt wurde, und daß am *v. Frey — O. B. Meyer*'schen[4]) Gefäßstreifenpräparat (Karotis von *Kalb*) eine Kontraktion in ähnlicher Weise wie bei Adrenalin auftrat.

Es wurde mir deshalb von Herrn Professor *Gürber* die Aufgabe gestellt, die eigenartige Wirkung des Uzarons auf die Blutgefäße verschiedener Gefäßbezirke am Frosche eingehend zu untersuchen.

II. Experimenteller Teil.

Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden in der Hauptsache an großen, männlichen Wasserfröschen (Rana escul.) ausgeführt, deren Gefäßsystem ich nach mehreren verschiedenen Methoden durchströmte. Den Fröschen wird nach Enthaupten das Rückenmark sorgfältig zerstört und eine 10%ige Kokainlösung in den Wirbelkanal injiziert, um eine vollkommene Ausschaltung der zentralen Innervation zu sichern.

1) Das *Läwen-Trendelenburg*'sche[5]) Präparat dient bekanntlich zur isolierten Durchströmung der unteren Extremitäten beim Frosche. Nach Entfernung sämtlicher Eingeweide wird in die Aorta abdom. die Kanüle bis kurz vor die Bifurkation peripherwärts eingeführt. Die Versuchsflüssigkeit tritt dann wieder durch die Vena abdom. und die Venae renal. frei aus.

2) Das von *A. Fröhlich*[6]) angegebene Froschpräparat

---

[1]) Gürber: a. a. O.

[2]) Gürber u. Frey: a. a. O.

[3]) Loening: Habilitationsschrift, Marburg, 1913.

[4]) v. Frey u. O. B. Meyer: Ztschr. f. Biol. Bd. 48, S. 352, 1913.

[5]) Läwen: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 51, S. 415.

[6]) A. Fröhlich: Zentralbl. f. Physiol., 1913, Bd. 27. S. 205.

gestattet die isolierte Durchströmung des Leber- und Splanchnikusgefäßgebietes. Nach Spaltung des Brustbeines werden unterbunden:

a) Die rechte Aorta etwa 1—2 cm oberhalb ihrer Vereinigung mit der linken Aorta zur Aorta abdom.

b) Die rechte Aorta nahe ihrer Abgangsstelle aus dem Truncus arteriosus zur Ausschaltung der Art. pulmocutanea.

c) Die linke Aorta nahe ihrer Abgangsstelle aus dem Truncus arteriosus.

d) Die von der linken Aorta abgehenden großen Gefäße = Art. pulmocutanea sin., Art. Carotis sin., Art. subcutanea sin.

e) Vom Rücken des Tieres her die linke und rechte Art. iliaca communis und die Venae iliacae.

f) Von der Bauchseite her die Vena abdom.

Darauf wurde die mit Tyrode gefüllte Einlaufkanüle in die linke Aorta peripherwärts nahe ihrem Abgange vom Truncus arteriosus eingeführt und soweit vorgeschoben, daß sie über die Abgangsstellen der Art. pulmocutanea, Art. carotis und Art. subcut. hinausging und hier durch Ligatur befestigt. Die Durchströmungsflüssigkeit verließ das Präparat durch den angeschnittenen Sinus venosus cordis.

Im Uebrigen siehe Abb. 1 auf Seite 6.

3. Zur isolierten Nierendurchströmung nach *Hamburger* und *Brinkmann* [1]) wurde, nach der Entfernung aller Baucheingeweide außer Leber und Nieren mit Nebennieren eine mit Tyrode gefüllte Einlaufkanüle in die Aorta abdom. an der Vereinigungsstelle der linken und rechten Aorta kurz unterhalb des Abganges der Art. mesent. sup. eingebunden, die Aorta abdom. unterhalb der Abzweigung der Nierenarterien etwa in Höhe der Bifurkation abgeschnürt. Hoden, Ovarien und Fettkörper wurden nach sorgfältiger Abbindung abgetragen. In die Vena cava posterior wurde dicht oberhalb der Einmündung der Nierenvene eine zweite Kanüle eingebunden, die als Ausflußkanüle diente; eine dritte Kanüle wurde in die Vena abdom. eingeführt, um auf diese

[1]) Hamburger u. Brinkmann: Biochem. Ztschr., 1918, Bd. 88, S. 97.

Abbildung 1.

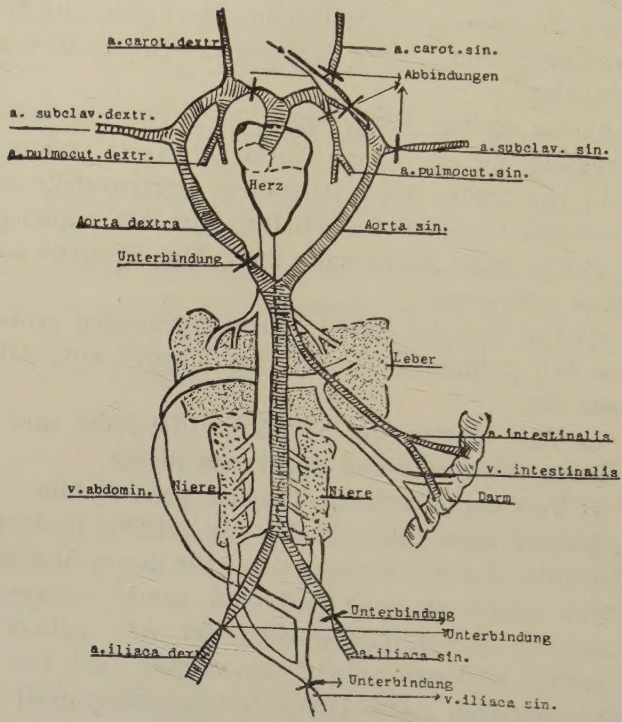
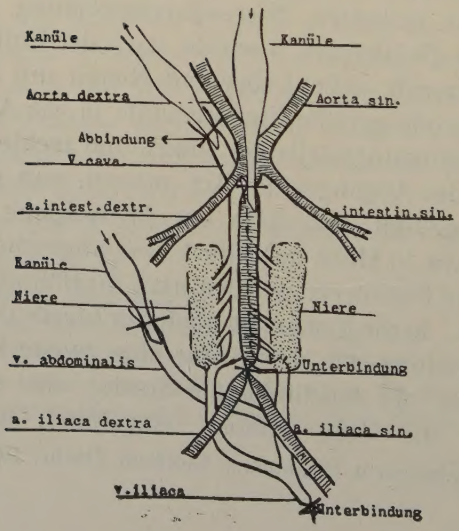


Abbildung 2.



Art das Präparat kombiniert zu durchströmen oder, falls man den Zufluß zu der Nierenpfortader vorübergehend abklemmte, die Durchströmung von der Aorta aus allein durchführen zu können. Durch diese Versuchsanordnung war es möglich, die Glomeruli, die nur von der Aorta ihre Gefäßversorgung erhalten, getrennt von den Tubuli, die in erster Linie von der Nierenpfortader aus durchblutet werden, zu durchspülen.

Im Uebrigen siehe Abb. 2 auf Seite 6.

Zur Durchströmung diente ein von Prof. *Gürber* sinnreich konstruierter Apparat, eine starre Vereinigung zweier Mariotte'scher röhrenförmiger Gefäße mit einem Vierwegehahn, durch dessen schnell und sicher vorzunehmende Drehungen es möglich war, von einer auf die andere Flasche zum Präparat umzuschalten und ohne Beeinträchtigung der Durchströmung eine der Flaschen durch den vierten Weg nach außen zwecks Einfüllung andere Flüssigkeiten zu entleeren. Hauptvorzüge dieses Apparates sind: 1. Vermeidung jeglicher Erschütterung des Präparates, 2. der Umstand, daß stets die fertig angesetzten, sicher bekannten Pharmakakonzentrationen zur Einwirkung gelangen, während bei der oft geübten Injektion der Pharmaka in den Schlauch der Zuflußkanüle die Endkonzentration nur geschätzt, und Erschütterung nicht vermieden werden kann. Die nähere Beschreibung von Apparat und Methodik findet sich in den Arbeiten von *Otto Geßner*[1]) und *K. Wirth*[2]).

Als Durchströmungsflüssigkeit diente eine sogenannte Tyrodelösung für Kaltblüter von folgender Zusammensetzung:
I. $NaCl$ 6,20; KCl, $CaCl_2$ $\overline{aa}$ 0,15; $MgCl_2$ 0,02; Aqu. dest. 800,0;
II. NaH_2PO_4 0,01; $NaHCO_3$ 0,3; Aqu. dest. 200,0.

Kurz vor Gebrauch 8 Teile von I und 2 Teile von II gemischt=fertige Tyrodelösung.

Die Wasserstoffionenkonzentration der Lösungen wurde

[1]) Geßner: Habilitationsschrift, Marburg, 1926, S. 40. und Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 129, S. 1261.

[2]) Wirth: Inaugural-Dissertation, Marburg, 1927.

jeweils mit der *Michaelis*'schen [1]) Indikatorenmethode und zeitweise zur genaueren Kontrolle potentiometrisch nach *Mislowitzer* [2]) geprüft; die p_H schwankte zwischen 7,2 und 7,5. Die Durchströmungsflüssigkeit wurde zwecks Sauerstoffversorgung vor jedem Einfüllen mit Luft gut durchgeschüttelt.

Die Froschpräparate durchspülte ich zunächst mit Tyrode bis zur Konstanz der in zwei Minuten ausfließenden Menge und schaltete dann auf die zu prüfenden Lösungen um. Die Präparate wurden häufig mehrmals benutzt und galten als brauchbar, solange die Organe oedemfrei waren.

Bei den Durchströmungsversuchen der Baucheingeweide machte ich oft die Beobachtung, daß während der Durchströmung mit Uzaron die Verringerung der Ausflußmenge periodisch schwankte, wobei sich die Annahme bestätigte, daß die peristaltischen Darmbewegungen diesen Einfluß auf die Durchflußmengen ausübten.

Die Durchströmung wurde am Volumen, nicht an der Tropfenzahl der Ausflußmengen in Kubikzentimetern pro 2 Min. gemessen, diese Werte in Prozent der als normal angenommenen Ausflußmengen = 100 umgerechnet.

Im ganzen führte ich an über 200 Fröschen Durchströmungen durch. Es war dadurch möglich, einwandfreie Ergebnisse trotz der jahreszeitlichen Schwankungen der Empfindlichkeit zu erzielen.

Aus der großen Zahl gleichartiger Versuche gebe ich aus Raumgründen nur jeweils einige Protokolle als Belege wieder.

A) Das *Läwen-Trendelenburg*'sche Froschpräparat.

Tabelle 1 (s. Seite 9).

Bei jedem der in der Tabelle 1 verzeichneten Versuche wurde die Ansprechbarkeit des Präparats zuerst mit der

[1]) Michaelis: Prakt. der Physikal. Chemie 1926.

[2]) Mislowitzer: Bioch. Ztschr., 1925, Bd. 158/159.

Tabelle 1.

Durchströmung der Hinterbeingefäße des Frosches nach *Läwen-Trendelenburg.*

Versuch 1 vom 4. 6. 1922

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	2,5	100
	2,5	100
	2,5	100
2. Supraren.	2,5	100
1 : 100	2,2	88
Millionen	2,0	80
	1,8	72
3. Tyrode	1,8	72
	1,9	76
	1,9	76
	2,2	88
	2,4	96
4. Uzaron	2,4	96
1 : 100 000	2,4	96
	2,4	96
	2,3	92
5. Tyrode	2,3	92
	2,3	92
	2,3	92
Ende		

Versuch 2 vom 19. 8. 1927

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	4,7	100
	4,7	100
	4,7	100
2. Supraren.	4,5	96
1 : 100	4,3	92
Millionen	4,2	89
3. Uzaron	4,2	89
1 : 10000	4,2	89
	4,5	96
	4,6	98
	4,6	98
4. Tyrode	4,6	98
	4,6	98
	4,6	98
5. Uzaron	4,6	98
1 : 1 Milliarde	4,6	98
	4,5	96
	4,5	96
6. Tyrode	4,5	96
	4,5	96
	4,4	94
	Quellung, Versuch abgebrochen.	

Versuch 3 vom 20. 8. 1927

1. Tyrode	2,8	100
	2,8	100
	2,8	100
2. Supraren.	2,6	93
1 : 1 Milliarde	2,5	89
	2,2	79
3. Tyrode	2,2	79
	2,4	86
	2,4	86
	2,6	93
	2,6	93
	2,7	96
	2,7	96
4. Uzaron	2,7	96
1 : 1 000	2,8	100
	2,8	100
	2 9	103
	2,9	103
5. Supraren.	2,7	96
1 : 1 Milliarde	2,5	89
	2,2	79
	2,0	73

Quellung, Versuch abgebrochen

Versuch 4 vom 24. 8. 1927

1. Tyrode	5,2	100
	5,2	100
	5,2	100
2. Supraren.	5,0	96
1 : 100	4,6	89
Millionen	4 3	83
3. Tyrode	4,4	85
	4,4	85
	4,7	90
	5,0	96
	5,1	98
4. Uzaron	5,1	98
1 : 100	5,1	98
(1%)	5,0	96
	5,2	100
	5,3	102
5. Supraren.	5,1	98
1 : 100	5,0	96
Millionen	4,9	94
	5,0	96
	Ende	

Schwellenkonzentration von Suprarenin, die ich bei 1:10 Milliarden bis 1:100 Millionen fand, geprüft. Darauf wurde mit Froschtyrode solange ausgewaschen, bis die Anfangsausflußmenge annähernd wieder erreicht war. Von Uzaron benutzte ich Lösungen von 1:100000, 1:10000, 1:1000 und 1:100.

1. Versuch mit Uzaron 1:100 000.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 2,5 ccm = 100%.

Nach Umschaltung auf Suprarenin 1 : 100 Millionen Abnahme der normalen Ausflußmenge nach 8′ auf 72%. Nach Tyrode Steigerung der Anfangsdurchflußmenge nach 10′ bis auf 96%. Durch Uzaron 1 : 100000 nach 6′ keine Veränderung der Durchflußmenge, erst nach 8′ trat eine Abnahme der Durchflußmenge auf 96% ein, die aber bei der dann folgenden Tyrodespülung bestehen blieb und wohl als im Bereich der Fehlergrenze zu bewerten ist.

1. Versuchsergebnis: Uzaron 1 : 100000 hatte keinen Einfluß auf die Froschhinterbeingefäße.

2. Versuch mit Uzaron 1 : 10000.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 4,7 ccm Tyrode = 100 %.

Durch Suprarenin 1 : 100 Millionen nach 6′ Abnahme der Durchflußmenge auf 89%. Durch Spülung mit Uzaron 1 : 10000 Ansteigen der Ausflußmenge wie durch Tyrode bis auf 98%.

2. Versuchsergebnis: Uzaron 1 : 10 000 hatte keinen Einfluß auf die Extremitätengefäße des Frosches, es wurde sogar der bestehende Suprarenintonus durch Tyrode aufgehoben.

3. Versuch mit Uzaron 1 : 1000.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 2,8 ccm Tyrode = 100%.

Dieses Präparat reagierte schon auf Suprarenin 1 : 1 Milliarde innerhalb 6′ mit einem Sinken der Ausflußmenge auf 79%. Durch Tyrode Erholung des Präparates nach 12′ auf 96%. Durch Uzaron Steigerung der Durchflußmenge nach 4′ zur Norm; nach 8′ weitere Steigerung auf

103%. Bei der nun folgenden nochmaligen Prüfung des Präparates mit Suprarenin 1:1 Milliarde Sinken der Ausflußmenge auf 73% nach 8'.

3. Versuchsergebnis: Suprarenin 1:1 Milliarde war zum zweiten Male um 9% stärker wirksam als zu Beginn des Versuches. Das Präparat hatte demnach seine volle vasotonische Empfindlichkeit noch. Auch aus diesem Versuche ist zu erkennen, daß Uzaron keine Gefäßwirkung entfaltete. Der bestehende Suprarenintonus wurde sogar durch Uzaron 1:1000 aufgehoben.

4. Versuch mit Uzaron 1:100.

Normale Durchflußmenge in 2' : 5,2 ccm Tyrode = 100%.

Nach 6' Abnahme der Durchflußmenge durch Suprarenin 1:100 Millionen auf 83%. Durch Tyrode Zunahme der Durchflußmenge auf 98% nach 1'. Uzaron 1:100 hob nach 2' den Suprarenintonus auf, die Ausflußmenge stieg auf 102% Die nun folgende Prüfung des Präparates auf die vasotonische Empfindlichkeit mit Suprarenin 1:100 Millionen ergab nach 8' eine Abnahme der Durchflußmenge auf 96%, während zu Beginn des Versuches Suprarenin 1:100 Millionen in 6' mit einer Abnahme der Durchflußmenge auf 83% ansprach.

4. Versuchsergebnis: Uzaron 1:100 war gering gefäßerweiternd wirksam. Das Suprarenin war zum Teil unwirksam, was dafür spricht, daß Uzaron in höherer Konzentration die Gefäße in irgendeiner Weise zu lähmen vermag.

Diese Versuchsbeispiele, die durch eine große Zahl gleicher Versuche belegt wurden, zeigen zweifellos, daß bei vasomotorisch sehr empfindlichen Froschpräparaten eine vasotonische Wirkung des Uzarons nicht zu erkennen ist. Die Lösungen 1:1000 und 1:100 ergeben eine geringfügige Erweiterung, wobei besonders zu beachten ist, daß nach Uzaron 1:1000 Suprarenin 1:1 Milliarde unvermindert, sogar etwas stärker wirksam bleibt, während nach Uzaron 1:100 Suprarenin 1:10 Millionen nur noch schwach wirksam

war, obgleich beide Präparate (siehe Versuch 3 und 4) auf Suprarenin 1 : 1 Milliarde und 1 : 100 Millionen ursprünglich stark ansprachen. Man könnte hier an eine Wirkung der nach *Gürber*[1]) in dem Uzaron in reichlichem Maße vorhandenen Kalisalze denken, oder es ist nach den Untersuchungen von *Otto Geßner*[2]) am Amnion des Hühnereies eine sowohl den Glykosiden wie den in der Mutterlauge der Uzarontanninfällung enthaltenen unbekannten Stoffen zukommende, unmittelbar die kontraktile Substanz betreffende Wirkung anzunehmen.

B. Das *A. Fröhlisch*'sche Froschgefäßpräparat. (Portal- u. Splanchnikusgefäße).

Im Gegensatz zu den Versuchen am *Läwen-Trendelenburg*'schen Froschpräparat habe ich bei gelegentlichen Untersuchungen mit Uzaron im Splanchnikusgebiet am *A. Fröhlich*'schen Präparat eine starke Gefäßverengerung beobachtet. Diese gelegentliche Beobachtung habe ich jetzt weiter verfolgt und von der großen Zahl diesbezüglicher Versuche sollen im folgenden einige Beispiele aufgeführt werden.

Tabelle 2. (s. Seite 13 u. 14).

I. Uzaron allein.

1. Versuch mit Uzaron 1 : 1000.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 6 ccm Tyrode = 100%.

Durch Uzaron 1 : 1000 Sinken der Durchflußmenge nach 10′ auf 78%. Nach weiteren 10′ Steigerung der Durchflußmenge wieder auf 88%. Durch Tyrode nach 14′ Erholung des Präparates auf 97%. 1. Versuchsergebnis: Uzaron 1 : 1000 hatte demnach stark vasotonisch gewirkt.

2. Versuch mit Uzaron 1 : 10000.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 1,5 ccm Tyrode = 100%.

Durch Uzaron 1 : 10000 Abnahme der Durchflußmenge nach 16′ auf 40%, mithin eine erhebliche Gefäßverengerung. Durch Tyrode Erholung des Präparates nach 20′ auf die

[1]) Gürber: Therapeut. Monatsh. 1920, S. 465.

[2]) Geßner: Arch. f. exp. Path. u. Parmakol., 1930, Bd. 148, S. 353.

Tabelle 2a.

Durchströmung der Leber- u. Splanchnikusgefäße des Frosches nach *A. Fröhlich.*

(Versuche nur mit Uzaron).

Versuch 1 vom 19. 7. 27.

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	6,0	100
	6,0	100
	6,0	100
2. Uzaron	6,0	100
1 : 1000	5,8	97
	5,4	90
	5,0	83
	4,7	78
	4,7	78
	4,7	78
	4,8	80
	5,0	82
	5,3	88
3. Tyrode	5,5	92
	5,5	92
	5,5	92
	5,7	95
	5,7	95
	5,7	95
	5,8	97
Quellung, Versuch abgebrochen		

Versuch 2 vom 25. 7. 27.

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	1,5	100
	1,5	100
	1,5	100
2. Uzaron	1,5	100
1 : 10000	1,4	93
	1,2	80
	1,0	67
	0,9	60
	0,9	60
	0,8	53
	0,6	40
	0,6	40
3. Tyrode	0,6	40
	0,9	60
	1,0	67
	1,1	73
	1,1	73
	1,1	73
	1,3	87
	1,3	87
	1,4	93
	1,5	100
	1,5	100
4. Uzaron	1,5	100
1 : 10 000	1,4	93
	1,0	67
	1,0	67
	0,8	53
	0,5	30
	0,6	40
5. Tyrode	0,7	47
	0,7	47
	1,0	67
	1,1	73
	1,3	87
	1,3	87
	1,3	87
Ende		

Tabelle 2b.

Durchströmung der Leber- u. Splanchnicusgefäße des Frosches nach *A. Fröhlich.*

(Versuche nur mit Uzaron).

Versuch 3 vom 6. 8. 27.			Versuch 4 vom 27. 11. 27.		
Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	2,3	100	1. Tyrode	2,3	100
	2,3	100		2,3	100
	2,3	100		2,3	100
2. Uzaron	2,2	96	2. Uzaron	2,3	100
1 : 100000	2,0	87	1 : 1 Million	2,0	87
	1,8	78		2,0	87
	1,8	78		2,0	87
	1,6	69		1,9	83
	1,6	69		1,9	83
	1,5	65	3. Tyrode	2,2	96
	1,6	69		2,3	100
3. Tyrode	1,9	83		2,3	100
	1,9	83	4. Uzaron	2,3	100
	2,1	91	1 : 10 Millionen	2,1	91
	2,1	91		2,1	91
	2,2	96		2,0	87
4. Uzaron	2,0	87		2,0	87
1 : 100000	1,8	78	5. Tyrode	2,0	87
	1,7	74		2,1	91
5. Tyrode	1,8	78		2,2	96
	2,0	87		2,2	96
	2,0	87			
	2,0	87			
	2,0	87			

Norm. Durch Uzaron 1 : 10000 in 14′ wiederum Abnahme der Durchflußmenge auf 40%, mithin dieselbe Abnahme der Durchflußmenge wie im Anfang. Durch Tyrode Erholung des Präparates nach 14′ auf 87%.

2. Versuchsergebnis: Uzaron 1 : 10000 wirkte sehr stark vasotonisch auf Portal- und Splanchnikusgefäße des Frosches ein. Die Erholung durch Tyrode war keine vollkommene.

3. Versuch mit Uzaron 1 : 100000.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 2,3 ccm Tyrode = 100%.

Nach 14′ Durchspülung mit Uzaron 1 : 100000, Sinken der Durchflußmenge auf 1,5 ccm = 65%. Nach 6′ durch Uzaron 1 : 100000 Abnahme der Durchflußmenge auf 74%. Durch Tyrode Erholung des Präparates auf 87% nach 10′.

3. Versuchsergebnis: Uzaron 1:100000 war stark vasotonisch wirksam, jedoch geringer als Uzaron 1:10000, auch hier war die Erholung nicht vollkommen.

4. Versuch mit Uzaron 1:10 Millionen.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 2,3 ccm Tyrode = 100%. Durch Uzaron 1:1 Million nach 10′ Abnahme der Durchflußmenge auf 83%. Durch Tyrode Erholung auf 100%. Durch Uzaron 1:10 Millionen nach 8′ Abnahme der Durchflußmenge auf 87%. Nach 8′ Erholung des Präparats auf 96%

4. Versuchsergebnis: Uzaron 1:1 Million wirkte noch gefäßverengernd, Uzaron 1:10 Millionen war nur noch schwach wirksam.

Da schon *Hirz* [1]) am Bauchfensterpräparat eines Kaninchens nach der Einwirkung des Uzarons auf eine entzündliche Gefäßerweiterung im Splanchnikusgebiet eine starke Gefäßkontraktion erkennen konnte, bestätigten meine Versuche am Frosche diese Beobachtung.

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Uzaron allein.

Uzaron 1:10 Millionen bis 1:1000 wirkte am isolierten Portal- und Splanchnikusgefäßgebiet des Frosches stark vasotonisch.

Uzaron 1:10000 und Uzaron 1:100000 wirkten am stärksten fäßverengernd. Die Uzaronwirkung ließ sich an demselben Präparat mehrmals hervorrufen. Es trat in jedem Falle durch nachfolgende Tyrodespülung Erholung der Präparate ein, und zwar umso schneller und vollkommener, je niedriger die einwirkenden Uzaronkonzentrationen waren. Versuche mit noch stärkeren Verdünnungen als 1:100 Millionen ließen kein sicheres Ergebnis mehr erkennen, sodaß die vasotonische Wirkungsschwelle des Uzarons bei 1:10 Millionen bei voll erregbaren Präparaten liegt. Bei höheren Uzaronkonzentrationen dürfte die geringe vasotonische Wirkung durch die lähmende Komponente des Uzarons verdeckt werden.

II. Versuche mit Uzaron und Suprarenin.

Die Frage, ob die Gefäßwirkung des Uzarons adrenalinähnlich sei, schien sich durch kombinierte Versuche

[1]) Hirz: a. a. O.

mit Suprarenin entscheiden zu lassen. Es wurde daher in einer Reihe von Versuchen das *Fröhlich*'sche Präparat teils gleichzeitig mit Uzara und Suprarenin (simultaner Synergismus), teils nacheinander (successiver Synergismus) behandelt. Auch hierüber habe ich eine große Anzahl von Versuchen angestellt, von denen einige Beispiele im folgenden wiedergegeben sind.

Suprarenin und Uzaron.
(Simultaner Synergismus).

Tabelle 3. (s. Seite 17).

1. Versuch mit Suprarenin 1:1 Milliarde und Uzaron 1:10 Millionen.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 3,0 ccm Tyrode = 100%.

Durch Suprareninschwelle 1:10 Milliarden Sinken der Durchflußmenge nach 8′ auf 93%. Durch Tyrode nach 8′ Erholung bis zur Norm. Durch Uzaronschwelle 1 : 10 Millionen Sinken der Durchflußmenge in 8′ auf 87%. In 12′ durch Tyrode Erholung des Präparates zur Norm = 100%. Nun folgten Uzaronschwelle und Suprareninschwelle zu gleichen Teilen gemischt, mithin in der ½ Schwellenkonzentration, (d. h. Uzaron 1 : 20 Millionen, Suprarenin 1 : 2 Milliarden) an demselben Präparate: Sinken der Durchflußmenge auf 87%. Durch Tyrode Erholung auf 93% innerhalb 8′.

Das Präparat blieb dann 3 Tage eisgekühlt liegen, um daran denselben Versuch zu wiederholen.

2. Versuch mit Suprarenin 1:1 Milliarde und Uzaron 1:10 Millionen.

Normale Durchflußmenge in 2′: 2,9 ccm Tyrode = 100%.

Durch Suprarenin 1:10 Milliarden Abnahme der Durchflußmenge nach 6′ auf 86%. Durch Tyrode Erholung auf 100%. Durch Uzaron 1:10 Millionen Abnahme der Durchflußmenge auf 89% nach 8′. Durch Tyrode Zunahme der Durchflußmenge auf 97% in 12′. Durch Suprareninschwelle, zu gleichen Teilen mit Tyrode gemischt, mithin in der ½ Schwellenkonzentration, Abnahme der Durchflußmenge auf 86%.

1. Versuchsergebnis: Die ½ Schwellenkonzentrationen addie-

Tabelle 3.

Durchströmung der Leber und Splanchnicusgefäße nach *A. Fröhlich.*

(Versuche mit Uzaron und Suparenin).

Versuch 1 vom 14. 7. 27. Versuch 2 vom 18. 7. 27

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	3,0	100	1. Tyrode	2,9	100
	3,0	100		2,9	100
	3,0	100		2,9	100
	3,0	100		2,9	100
2. Supraren.	2,7	90	2. Supraren.	2,6	89
1 : 1 Milliarde	2,7	90	1 : 1 Milliarde	2,6	89
	2,8	93		2,5	86
	2,8	93	3. Tyrode	2,6	89
3. Tyrode	2,8	93		2,7	93
	2,9	96		2,9	100
	2 9	96		2,9	100
	3,0	100	4. Uzaron	2,9	100
4. Uzaron	3,0	100	1:10 Mil-	2,7	93
1 : 10 Mil-	2,7	90	lionen	2,6	89
lionen	2,7	90		2,6	89
	2,6	87	5. Tyrode	2,6	89
	2,6	87		2,6	89
5. Tyrode	2,6	87		2,8	97
	2,7	90		2,8	97
	2,7	90		2,8	97
	2,9	96	6 Supraren.	2,7	93
	2,9	96	1 : 1 Milliarde	2,5	86
	3,0	100	+	2,5	86
6. Supraren.	2,9	96	Uzaron	2,5	86
1 : 1 Milliarde	2,7	90	1:10 Million.	2,5	86
+	2,7	90	7. Tyrode	2,5	86
Uzaron	2,6	87		2,5	86
1 : 10 Mil-	2,6	87		2,7	93
lionen	2,6	87		2,7	93
7. Tyrode	2,6	87		2,8	97
	2,6	87		2,8	97
	2,7	90		2,8	97
	2,8	93			
	2,8	93			
	2,8	93			

Versuch 3 vom 26. 6 28.

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min	Werte in %
1. Tyrode	2,9	100	5. Tyrode	2,5	86
	2,9	100		2,7	93
	2,9	100		2,7	93
	2,9	100		2,8	97
2. Uzaron	2,8	97		2,8	97
1 : 1 Million	2,6	89	6. Supraren.	2,6	89
	2,6	89	1:10 Milliard.	2,6	89
	2,6	89	+	2,5	86
3. Tyrode	2,7	93	Uzaron	2,5	86
	2,9	100	1 : 1 Million	2,5	86
	2,9	100	7. Tyrode	2,5	86
	2,9	100		2,6	89
4. Supraren.	2,5	86		2,6	89
1:10 Milli-	2,5	86		2,7	93
arden	2,5	86		2,8	97
	2,5	86		2,8	97

ren sich zu einer Wirkung, die den vollen Wirkungsschwellen von Suprarenin und Uzaron entsprachen. Demnach additiver Synergismus.

3. Versuch mit Uzaron 1:1 Million und Suprarenin 1:10 Milliarden.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 2,9 ccm Tyrode = 100%.

Auf Uzaronschwelle Abnahme der Durchflußmenge auf 89%. Durch Tyrode Erholung auf 100%. Auf Suprareninschwelle Abnahme der Durchflußmenge auf 86%. Durch Tyrode Erholung nach 10′ auf 97%. Durch Schwellenmischung (Uzaron 1:1 Million und Suprarenin 1:10 Milliarden, zu gleichen Teilen gemischt, d. h. Uzaron 1:2 Millionen und Suprarenin 1:20 Milliarden) — mithin etwa ein Stoffgemisch in ½ Schwellenkonzentration, Abnahme der Durchflußmenge auf 86%, die weiter noch 8′ auf 86% stehen blieb. Durch Tyrode Erholung auf 97% nach 12′.

2. Versuchsergebnis: Auch hier scheinbar rein additiver Synergismus.

Versuche mit unterschwelligen Gemischen.

Tabelle 4. (s. Seite 19.)

Nachdem sich eine additive Wirkung von Uzaron und Suprarenin gezeigt hatte, war weiter zu prüfen, ob nicht

Tabelle 4.

Durchströmung der Leber- u. Splanchnicusgefäße des Frosches nach *A. Fröhlich.*

(Versuche mit unterschwelligen Gemischen von Suprarenin und Uzaron).

Versuch 1 vom 24. 10. 1929			Versuch 2 vom 17. 9. 1929		
Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	6,0	100	1. Tyrode	2,8	100
	6,0	100		2,8	100
	6,0	100		2,8	100
2. Supraren.	6,0	100	2. Supraren.	2,7	96
1 : 10	6,0	100	1 : 1 Milliarde	2,5	89
Milliarden	5,7	95		2,5	89
	5,7	95		2,5	89
	5,7	95		2,5	89
3. Tyrode	5,7	95	3. Tyrode	2,5	89
	5,9	98		2,5	89
	5,9	98		2,6	93
	6,0	100		2 7	96
4. Uzaron	6,0	100		2,7	96
1 : 1 Million	5,7	95		2,7	96
	5,4	90	4 Uzaron	2,7	96
	5,4	90	1 : 1 Million	2,4	86
5. Tyrode	5,5	92		2,1	75
	5,7	95		2,1	75
	5,8	96	5. Tyrode	2,1	75
	5,8	96		2,3	82
6. Supraren	5,7	95		2,5	89
1 : 4 Mil-	5,7	95		2,7	96
liarden +	5,6	93		2,7	96
Uzaron 1 : 4	5,6	93		2,7	96
Millionen	5,5	92	6. Supraren	2,7	96
	5,6	93	1 : 8 Mil-	2,7	96
7. Tyrode	5,6	93	liarden +	2,6	93
	5,7	95	Uzaron 1 : 8	2,6	93
	5,7	95	Millionen	2,7	96
	5,7	95		2,6	93
			7. Tyrode	2,7	96
				2,75	97
				2,7	96
				2,6	93
				2,6	93

eine potenzierende Wirkungsart vorhanden wäre, d. h. ob die Mischungen der Schwellengemische weiter verdünnt immer noch vasomotoriche Wirkungen aufwiesen. Zu diesem Zwecke habe ich die Schwellenmischungen auf das doppelte, vierfache und gelegentlich auf das achtfache verdünnt und die nachstehend beschriebenen Versuche angestellt.

1. Versuch mit unterschwelligen Suprarenin-Uzaronmischungen.

Normale Durchflußmenge in 2′: 6,0 ccm Tyrode=100%.

Auf Suprareninschwelle (1:10 Milliarden) Abnahme der Durchflußmenge auf 95%. Durch Tyrode Erholung bis auf 96%. Auf 1/4 Einzelschwelle = 1/2 Gesamtschwelle (d. h. Suprarenin 1:4 Milliarden und Uzaron 1:4 Millionen) Abnahme der Durchflußmenge auf 93%. Durch Tyrode blieb die Durchflußmenge nach 8′ auf 95% stehen. Erholung des Präparates unvollständig.

1. Versuchsergebnis: Bei 1/4 Einzelschwelle = 1/2 Gesamtschwelle irreversible Abnahme der Durchflußmenge. Wiederum Nachweis des additiven Synergismus, dagegen Nachweis der potenzierenden Wirkung ungewiß.

2. Versuch mit unterschwelligem Uzaron-Suprareningemisch.

Uzaron: 1:1 Million und Suprarenin: 1:1 Milliarde.

Normale Durchflußmenge in 2′:2,8 ccm Tyrode = 100%.

Auf Suprareninschwelle (1:1 Milliarde) Abnahme der Durchflußmenge auf 89%. Durch Tyrode Zunahme der Durchflußmenge auf96%. Durch Uzaronschwelle(1:1 Million) Sinken der Durchflußmenge auf 75%. Durch Tyrode Zunahme der Durchflußmenge auf 96%. Auf 1/8 Einzelschwelle= 1/4 der additiven Wirkungsschwelle (d. h. Uzaron 1:8 Millionen und Suprarenin 1:8 Milliarden). Abnahme und Schwanken der Durchflußmenge zwischen 96 und 93%. Auf Tyrode keine Erholung des Präparates.

2. Versuchsergebnis: Die 1/8 Einzelschwelle hatte keine Wirkung mehr auf die Durchflußmenge. Auch hier irreversible Lähmung der Gefäße.

Successiver Synergismus.

Tabelle 5. (s. Seite 22.)

Dagegen waren Anhaltspunkte vorhanden, daß auf sonst ganz unterschwellige Lösungen dann stärkere Mischwirkung der beiden Stoffe auftritt, wenn die Einwirkung nicht gleichzeitig, sondern nacheinander erfolgt. Wirken dann beide Lösungen gemischt ein, so ist ein erhöhter Wirkungseffekt bemerkbar. Auffallend stark ist der Effekt bei der successiven Einwirkung von der ganz unterschwelligen Lösung des Suprarenins nach einer unterschwelligen Lösung von Uzaron.

Versuche mit successiver Schwellenmischung.

1. Versuch mit successiver Schwelle von Suprarenin und Uzaron.

Normale Durchflußmenge in 2′: 6,2 ccm Tyrode = 100%.

Durch Suprareninschwelle 1:10 Milliarden Abnahme der Durchflußmenge auf 92%. Durch Uzaronschwelle 1:1 Million weitere Abnahme der Durchflußmenge auf 72% nach 4′. Durch Tyrode Erholung bis auf 97% nach 10′. Durch Suprarenin-Uzaronschwellengemisch Abnahme der Durchflußmenge auf 61% in 4′. Durch Tyrode Erholung nur auf 70% nach 20′.

1. Versuchsergebnis: Die Successivschwellenmischung wirkte stärker gefäßverengernd als die Silmutanschwellenmischung; denn die Wirkung der Successivschwellenmischung war stärker als die der Simultanschwellenmischung, die einem additiven Synergismus entspricht.

2. Versuch: Succesive Einwirkung von Suprarenin und dann Uzaronschwelle.

Normale Durchflußmenge in 2′: 2,7 ccm Tyrode = 100%.

Auf Suprareninschwelle 1:10 Milliarden erst nach 10′ Abnahme der Durchflußmenge auf 96%. Auf Uzaronschwelle weitere Abnahme der Durchflußmenge auf 93%, ohne dazwischen liegende Tyrodespülung. Durch Tyrode nach 10′ 100%ige Erholung. Durch das ½ unter-

Tabelle 5.

Durchströmung der Leber- u. Splanchnicusgefäße des Frosches nach *A. Fröhlich.*

(Versuche mit successiver Schwellenmischung von Uzaron und Suprarenin).

Versuch 1 vom 14. 6. 27

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	6,2	100
	6,2	100
	6,2	100
2. Supraren. 1 : 10 Milliarden	5,8	87
	5,8	87
	5,7	92
	5,7	92
	5,7	92
3. Uzaron 1 : 1 Million	5,0	80
	4,5	72
	4,5	72
	4,5	72
	4,5	72
4. Tyrode	4,5	72
	5,1	82
	5,8	87
	6,0	97
	6,0	97
5. Supraren. 1 : 10 Milliarden + Uzaron 1 : 1 Million	5,5	89
	3,8	61
	4,0	65
	3,9	63
	3,8	61
	3,8	61
	3,8	61
6. Tyrode	3,8	61
	3,8	61
	3,9	63
	3,9	63
	3,8	61
10 Min. später	4,4	70

Versuch abgebrochen.

Versuch 2 vom 30. 9. 27

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	2,6	100
	2,6	100
	2,6	100
2. Uzaron 1 : 100 Millionen	2,6	100
	2,5	96
	2,6	100
	2,6	100
	2,5	96
3. Supraren. 1 : 10 Milliarden	2,5	96
	2,5	96
	1,5	58
	1,3	60
	1,3	50
4. Tyrode	1,4	54
	1,5	58
	1,6	61
	1,7	65
	1,8	69
	1,8	69
	2,0	77
	2,0	77
	2,1	80
	2,3	88
	2,3	88
	2,3	88
5. Supraren. 1 : 10 Milliarden + Uzaron 1 : 100 Millionen	2,3	88
	2,0	77
	2,0	77
	2,0	77
	2,0	77
	2,0	77
6. Tyrode	2,0	77
	2,0	77
	2,2	85
	2,2	85
	2,2	85
	2,2	85

Versuch abgebrochen.

Versuch 3 vom 27. 7. 1927

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	2,7	100	4. Tyrode	2,4	89
	2,7	100		2,5	93
	2,7	100		2,5	93
2. Supraren	2,7	100		2,7	100
1 : 10 Mil-	2,7	100		2,7	100
liarden	2,7	100	5. Supraren.	2,7	100
	2,7	100	1 : 10 Mil-	2,6	96
	2,7	100	liarden +	2,4	89
	2,6	96	Uzaron 1 : 100	2,2	81
	2,6	96	Millionen	2,3	85
3. Uzaron	2,6	96		2,4	89
1 : 100 Mil-	2,6	96		2,1	79
lionen	2,6	96	6. Tyrode	2,1	79
	2,6	96		2,1	79
	2,5	93		2 3	85
				2,5	93
				2,5	93
				2,5	93
			Versuch abgebrochen		

schwellige Suprarenin-Uzarongemisch Abnahme der Durchflußmenge auf 79%. Durch Tyrode Erholung auf 93%.

2. Versuchsergebnis: Die successive Einwirkung von Suprarenin und dann Uzaron hatten bei nachfolgender simultanen Einwirkung in unterschwelligen Gemisch eine sehr starke vasotonische Wirkung.

3. Versuch: Successive Einwirkung von Uzaron und dann Suprareninschwelle.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 2,6 ccm Tyrode = 100%.

Durch Uzaronschwelle Schwanken der Durchflußmenge zwischen 100 und 96%. Durch Suprareninschwelle 1 : 100 Milliarden Abnahme der Durchflußmenge auf 50%. Durch Tyrode Erholung 88%. Durch unterschwelliges Stoffgemisch (½ Uzaron-Suprareninunterschwelle) Abnahme der Durchflußmenge auf 77%. Durch Tyrode Erholung auf 85% nach 39′.

3. Versuchsergebnis: Die successive Einwirkung: Uzaron, nachher Suprarenin in unterschwelliger Lösung hatte eine besonders starke Abnahme der Durchflußmenge zur Folge,

die bei der simultanen Einwirkung hier auch noch zum Ausdruck kam, wenngleich auch schwächer.

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Uzaron und Suprarenin.

Wirkten Suprarenin und Uzaron zu gleichen Teilen gemischt, mithin in der 1/2 Effektivschwellendosis auf das isolierte Portal- und Splanchnikusgefäßgebiet des Frosches ein, so entsprach die Tonussteigerung mindestens der Summe der Einzelwirkungen; denn die vasotonische Wirkung der Suprareninschwellendosis und die des Uzarons hatten bei einzelner Durchströmung dieselbe prozentuale Verringerung der Ausflußmenge erreicht. Auch bei der Mischung der 1/2 Effektivschwellen, also bei 1/4 der Einzelschwellen war der additive Synergismus zu erkennen bei irreversibler Abnahme der Durchflußmenge, während 1/8 der additiven Schwelle keine Gefäßwirkung mehr zukam. Kamen aber Successivschwellenlösungen von Uzaron nach der Schwellenlösung des Suprarenins zur Einwirkung, so war bei der simultanen Einwirkung beider Lösungen zu gleichen Teilen gemischt immer eine stärkere Gefäßwirkung zu erkennen, als der Einzelwirkung entspricht. Dabei war es sehr auffallend, daß die unterschwellige Suprareninlösung nach der Durchströmung mit einer unterschwelligen Uzaronlösung sehr stark vasotonisch wirksam war. Die Wirkung des Suprarenins hatte hier potenzierenden Charakter. Diese Tatsache deckt sich mit dem von *O. Geßner*[1]) erhobenen Befund, daß am *Läwen-Trendelburg*'schen Froschgefäßpräparat eine unterschwellige Suprareninlösung durch eine schwache Uzaronlösung über die Schwelle gehoben wird, einem Befund, den *Geßner* auch an einer Reihe anderer vegetativ innervierter Organe nachweisen konnte. *Geßner* sieht hierin den Beweis für einen sensibilisierenden Synergismus, d. h. er nimmt an, die sympathischen Nervenendigungen würden durch Uzaron für Adrenalin empfindlicher gemacht, was dadurch besonders bewiesen erscheint, daß Uzara auch an

[1]) Geßner: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 1930, Bd. 148 S. 353.

solchen Organen, an denen seine eigene Wirkung der des Suprarenins entgegengesetzt ist (Coronargefäße), die Suprareninwirkung über die Schwelle hebt bezw. erheblich steigert. Da am *Läwen-Trendelburg*'schen Froschgefäßpräparat durch Uzaron eine sonst wirksame Suprareninlösung stark wirksam wird, so besteht die Wahrscheinlichkeit, daß die Splanchnikusgefäße deshalb im Gegensatz zu den Extremitätengefäßen durch Uzaron verengert werden, weil bei dem *Fröhlich*'schen Präparat die Nebennieren mit durchströmt werden. Da aber Uzaron neben anderen sehr wirksamen noch unbekannten Stoffen mehrere Glykoside enthält, deren Digitalisnatur pharmakologisch erstmals von *Gürber*[1]) u. *Stordeur*[2]) neuerdings durch eingehende Uutersuchungen von *Geßner*[3]) erwiesen wurde, so könnte die vasotonische Uzaronwirkung am Splanchnikusgefäßgebiet nicht nur durch eine Sensibilisierung der Sympathikusendigungen für Adrenalin, sondern wie *Gottlieb* und *Magnus*[4]) für Körper der Digitalisgruppe nachgewiesen und *C. Amsler, E. P. Pick*[5]) für Strophanthin am Splanchnikusgebiet des Frosches gezeigt haben, auch durch eine den Uzaraglykosiden eigene vasotonische Wirkung zustande kommen. Dagegen spricht indessen das Fehlen jeglicher gefäßverengernden Uzarawirkung an den Froschextremitätengefäßen, die durch die Digitaliskörper verengert werden.

III. Uzaron und Ergotamin.

Um über den Angriffspunkt des Uzarons bzw. der Uzaraglykoside weitere Anhaltspunkte zu gewinnen, habe ich Versuche mit Uzaron und Ergotamin angestellt. Nach *Dale*[6]) und *Kolm* und *Pick*[7]) soll Ergotamin die sympatischen

[1]) Gürber: a. a. O.
[2]) Stordeur: Inaug. Diss. 1920, Marburg.
[3]) Geßner: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1930, Bd. 148 S. 342.
[4]) Gottlieb u. Magnus: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 1902, Bd. 47, S. 135.
[5]) G. Amsler u. E. P. Pick.: ebenda 1919, Bd. 85, S. 61.
[6]) Dale: Journ. of. Physiol. 1906, Bd. 34, S. 163.
[7]) Kolm u. Pick: Pflügers Arch. 1921, Bd. 190, S. 108.

Nervenendigungen lähmen. Zu meinen Untersuchungen benutzte ich Ergotaminum tartaricum (Stoll) in der Form des Präparates Gynergen (Sandoz). Nach dem Vorgehen von *O. Geßner* gab ich eine halbe bis eine Stunde vor dem Enthaupten des Frosches eine Injektion von $^1/_2$ mg Ergotamin in den Bauchlymphsack. In anderen Versuchen durchströmte ich unmittelbar die Gefäße mit einer Ergotaminlösung 1 : 100000.

Alle Versuche wurden am isolierten Portal- und Splanchnikusgefäßgebiet (*A. Fröhlich*) des Frosches durchgeführt. Aus der Zahl von über 40 Versuchen sind auf der Tabelle 4 derartige Versuche eingehend aufgeführt.

Tabelle 6. (s. Seite 27).

1. Versuch mit Uzaron 1 : 100000 an einem ergotamisierten Frosche.

Normale Durchflußmenge in 2′ — 3,6 ccm Tyrode = 100%.

Durch Suprarenin 1 : 100 Millionen sofortige Zunahme der Durchflußmenge auf 106%, nach 10′ Abnahme der Durchflußmenge auf 39%. Durch Tyrode nach 14′ Erholung auf 92%. Auf Uzaron 1 : 100000 Abnahme der Durchflußmenge auf 75%. Durch Tyrode Erholung nach 10′ auf 97%.

1. Versuchsergebnis: Aus dem Versuche ging hervor, daß Ergotamin den Splanchnikus für hohe Suprareninkonzentrationen nicht vollständig lähmte, daß ebenso die gefäßverengernde Wirkung des Uzarons nicht aufgehoben, ja kaum beeinflußt wurde.

2. Versuch mit Uzaron 1 : 10000 an einem ergotamisierten Frosche.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 2,6 ccm Tyrode = 100%.

Durch Uzaron 1 : 10000 Abnahme der Durchflußmenge auf 73% nach 8′. Durch Tyrode Erholung auf 100%. Durch Gynergen 1 : 100000 keine Veränderung der Durchflußmenge. Auf Suprarenin 1 : 100 Millionen nach 4′ Zunahme der Durchflußmenge auf 102%, der nach 6′ eine Abnahme der Durchflußmenge auf 88% folgte, die als

Tabelle 6a.

Durchströmung der Leber- und Splanchnicusgefäße des Frosches nach *A. Fröhlich.*

(Versuche mit Ergotamin).

Versuch 1 vom 14. 5. 1929.			Versuch 2 vom 13. 6. 1929.		
Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	3,6	100	1. Tyrode	2,6	100
	3,6	100		2,6	100
	3,6	100		2,6	100
2. Supraren.	3,8	106	2. Uzaron	2,5	96
1:100 Millionen	3,7	103	1:10000	2,1	80
	3,2	90		2,2	85
	1,8	50		1,9	73
	1,4	39		2,0	77
	1,4	39	3. Tyrode	2,1	80
3. Tyrode	1,6	45		2,4	92
	2,1	58		2,5	96
	2,5	69		2,6	100
	2,7	75		2,6	100
	2,9	81	4. Ergotam.	2,6	100
	3,3	92	1:100000	2,6	100
	3,3	92		2,6	100
4. Uzaron	3,1	86		2,6	100
1:100000	2,9	81	5. Supraren.	2,6	100
	2,7	75	1:100 Millionen	2,65	102
	2,7	75		2,3	88
	2,7	75		2,3	88
5. Tyrode	2,8	78	6. Ergotam.	2,3	88
	2,8	78	1:100000	2,0	77
	3,0	83		2,0	77
	3,4	94		2,2	85
	3,5	97		2,4	92
				2,6	100
			7. Uzaron	2,4	92
			1:10000	2,0	77
				1,9	73
				2,0	77
				2,0	77
			8. Tyrode	2,0	77
				2,1	80
				2,3	88
				2,3	88
				2,3	88

Tabelle 6 b.

Durchströmung der Leber- u. Splanchnicusgefäße des Frosches nach *A. Fröhlich*.
(Versuche mit Ergotamin).

Versuch 3 vom 27. 2. 29 — Versuch 4 vom 10. 5. 29

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	2,2	100	1. Tyrode	3,0	100
	2 2	100		3,0	100
	2,2	100		3,0	100
2. Uzaron	2,2	100	2. Ergotam.	3,0	100
1 : 100000	2,0	91	1 : 100 000	3,0	100
	1,9	86		3,0	100
	1,8	82	3. Uzaron	3,0	100
	1,7	77	1 : 10000	2,5	83
	1,6	73		2,5	83
	1,6	73		2,5	83
3. Ergotam.	1,5	68		2,3	77
1 : 100000	1,5	68		2,3	77
	1,5	68		2,3	77
	2,0	91	4. Ergotam.	2,4	80
	2,3	105	1 : 100000	2,6	87
	2,2	100		2,6	87
	2,2	100		2,7	90
4. Uzaron	2,1	95		2,7	90
1 : 100000	1,9	86		2,8	93
	1,8	82	5. Supraren.	3,0	100
	1,7	77	1 : 1 Million	3,3	110
	1,6	73		3,2	107
	1,6	73		2,8	93
5. Ergotam.	1,5	68		2,8	93
1 : 100 000	1,6	73	6. Ergotam.	3,0	100
	1,5	68	1 : 100000	3 0	100
	1,5	68		3,0	100
	1,7	77			
	2,0	91			
	2,1	95			
	2,0	91			
6. Supraren.	2,4	101			
1 : 10 Mil-	2,5	114			
lionen	2,5	114			
	2,6	118			
	2,3	105			
	2,1	95			
	1,8	82			
	2,0	91			
	1,8	82			
7. Tyrode	1,9	91			
	1,8	82			

Ende

gering angesprochen werden kann. Durch Ergotamin 1 : 100000 Erholung auf 100%. Durch Uzaron 1 : 10000 wiederum Abnahme der Durchflußmenge nach 4′ auf 77%.

2. Versuchsergebnis: Auch aus diesem Versuche geht hervor, daß Ergotamin den Splanchnikus für Suprarenin nicht unempfindlich machte, daß aber die vasotonische Wirkung des Suprarenins beeinflußt wurde, während die Wirkung des Uzarons nicht verändert erschien.

3. Versuch mit Uzaron 1 : 100000 an einen nicht mit Ergotamin vorbehandelten Frosche (das Splanchnikusgebiet nur mit Ergotamin durchströmt).

Normale Durchflußmenge in 2′ : 2,2 ccm Tyrode = 100%.

Abnahme der Durchflußmenge durch Uzaron 1 : 100000 nach 12′ auf 73%. Zunahme der Durchflußmenge durch Ergotamin 1 : 100000 nach 12′ auf 100%. Durch Uzaron 1 : 100000 nach 10′ Abnahme der Durchflußmenge auf 73%. Durch Ergotamin 1 : 100000 wiederum Zunahme der Durchflußmenge auf 95%, durch Suprarenin 1 : 10 Millionen nach 8′ Zunahme der Durchflußmenge auf 118%; nach weiteren 6′ Abnahme der Durchflußmenge auf 82%.

3. Versuchsergebnis: Auch hier war die Suprareninwirkung beeinflußt, aber nicht aufgehoben durch Ergotamin, während die Uzaronwirkung nicht verändert erschien.

4. Versuch mit Uzaron 1 : 10000 an einem nicht mit Ergotamin vorbehandelten, sondern nur mit Ergotamin durchströmten Frosche.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 3,0 ccm Tyrode = 100%.

Auf Ergotamin nach 6′ keine Veränderung der Durchflußmenge. Durch Uzaron 1 : 10000 Abnahme der Durchflußmenge nach 10′ auf 77%. Durch Ergotamin 1 : 100000 Erholung des Präparates bis zur Norm. Durch Suprarenin Zunahme der Durchflußmenge auf 110%, nach 6′ Abnahme der Durchflußmenge auf 93%. Suprarenin war mithin schwach wirksam, sodaß die Suprareninwirkung anfänglich

der Wirkung des Adrenalins an den Koronargefäßen gleicht.

4. Versuchsergebnis: Uzaron 1:10 000 war nach Ergotamin unvermindert wirksam, obgleich die Wirkung des Suprarenins stark herabgesezt war.

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Uzaron, Ergotamin und Suprarenin.

Das Ergebnis dieser Versuche spricht dafür, daß durch Gynergen die Wirkung des Uzarons anders beeinflußt wird wie die des Suprarenins. Die durch Ergotamin erzeugte Erregbarkeitsabnabnahme bzw Lähmung der symphathischen Nervenendigungen ist darin gegeben, daß die tonisierende Wirkung des Suprarenins immer abgeschwächt wird, und daß sogar anfänglich eine Erweiterung der Gefäße auftritt. Beim Uzaron dagegen ist durch Ergotamin eine wesentliche Veränderung des sonst in Erscheinung tretenden Gefäßtonus nicht zu erkennen. Demnach ist der Angriffspunkt des Uzarons nicht der gleiche wie der des Suprarenins. Im übrigen entsprechen diese Versuche nicht den gehegten Erwartungen, da eben die angebliche Ergotaminwirkung gemessen durch Surprarenin nie voll in Erscheinung trat. Außerdem spricht dieser Befund dafür, daß auch die Wirkung des Suprarenins nicht eine einfache sympatikotrope, sondern mit anderweitigen Wirkungen auf die glatte Muskulatur verknüpft ist. Die Versuche mit Ergotamin sprechen zwar nicht gegen die Annahme einer Sensibilisierung der Sympathikusendigungen durch Uzaron, zeigen aber, daß Uzaron an den Splanchnikusgefäßen noch eine unmittelbare muskuläre Wirkung entfalten muß, wie dies für die Karotiden und Koronargefäße des Rindes von *Loening* [1]), den Warmblüterdarm von *Hirz* [2]), die Kloake des Frosches und das Amnion des Huhnes von *Geßner* [3]) festgestellt wurde.

---

[1]) Loening: a. a. O.
[2]) Hirz: a. a O.
[3]) Geßner: a. a. O.

C. Das Nierenpräparat des Frosches.

Isolierte Nierendurchströmung des Frosches nach den Angaben von *Hamburger* und *Brinkmann*.

Die Versuche an den Portal- und Splanchnikusgefäßen führten mich auch, obgleich das nur in einem lockeren Zusammenhange mit dem ursprünglichen Thema steht, zu Versuchen mit Uzaron an den isolierten Glomerulus- bezw. Tubulusgefäßen der Froschniere. Bekanntlich können nach der Methodik von *Hamburger* und *Brinkmann* (wie unter der Versuchsordnung aufgeführt) die Glomerulusgefäße für sich durchströmt werden. Zugleich bieten diese Versuche die Möglichkeit, einen Einblick auf die Tätigkeit der beiden Nierenabschnitte zu gewinnen, und damit auch eine Antwort in die bisher noch unberücksichtigte Frage zu suchen, ob und inwieweit Uzara auf die Harnsekretion wirkt. Ich durchströmte ca. 20 Froschnieren nach beiden Wegen ihrer Durchblutung. Von den einzelnen Protokollen gebe ich je 2 von jeder Versuchsreihe wieder. Mehrere Versuche habe ich einige Stunden lang durchgeführt, um durch einen Urinkatheter, der in die Blase eingebunden wird, die Urinmenge zu messen.

Tabelle 7. (s. Seite 32).

a) Durchströmung der Glomerulusgefäße.

1. Versuch mit Uzaron 1:10000

Normale Durchflußmenge in 2′ : 5,1 ccm Tyrode = 100%.

Abnahme der Durchflußmenge durch Uzaron nach 30′ auf 81%, der nach 30′ eine Zunahme auf 131% folgt. Durch Tyrode Erholung des Präparates auf 106%. Die Urinmenge betrug während der einstündigen Tyrodedurchströmung 0,5 ccm, bei der Uzaradurchströmung in einer Std. 1 ccm.

1. Versuchsergebnis: Uzaron wirkte auf die Glomerulusgefäße nach anfänglicher Verengerung stark erweiternd ein. Die Urinmenge stieg durch Uzaron auf das doppelte.

Tabelle 7.

Durchströmung der Nierengefäße des Frosches nach *Hamburger* u. *Brinkmann*.

a) isolierte Durchströmung der Glomerulusgefäße.

Pharmaka	Versuch 1 vom 8. 7. 1927 Durchfluß in ccm pro 2 Min	Werte in %	Pharmaka	Versuch 2 vom 8. 7. 1927 Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	5,1	100	1. Tyrode	2,5	100
	(in 1 Std. 1,2 ccm Urin)			(in 1 Std. 0,5 ccm Urin)	
	5,1	100		2,5	100
	5,1	100		2,5	100
2. Uzaron	5,0	98	2. Uzaron	2,5	100
1 : 10000	4,2	81	1 : 10000	2,2	88
	4,3	83		2,0	80
	4,7	92		2,1	84
	5,1	100		2,4	96
	5,4	106		2,5	100
	5,5	108		3,0	120
	5,8	114		3,1	125
	5,9	116		3,3	132
	6,2	121		3,3	132
	6,3	124		3,6	144
	6,4	126		3,7	148
	6,5	127		3,7	148
	6,7	131		3,8	152
	6,7	131		3,8	152
	6,7	131		3,8	152
3. Tyrode	6,7	131	3. Tyrode	3,8	152
	6,4	126		3,8	152
	6,1	119		3,8	152
	6,0	118		3,7	148
	5,8	114		3,6	144
	5,8	114		3,5	140
	5,5	108		3,4	136
	5,5	108		3,4	136
	5,5	108		3,4	136
	5,4	106	4. Uzaron	3,4	136
	5,4	106	1 : 100000	3,5	140
Von Uzaron 1 : 10000 in einer Stunde 1,67 ccm Urin				3,7	148
				3,7	148
				4,0	160
				4,0	160
				4,2	168
				4,3	172
				4,4	176
				4,5	180
				4,5	180
				4,5	180
				4,6	184
				4,6	184
				4,7	188
				4,7	188
				4,7	188
				4,7	188
				4,7	188
			5. Tyrode	4,6	184

Urinmenge in 1 Stunde 1 ccm.

2. Versuch mit Uzaron 1:100000

Normale Durchflußmenge in 2′: 2,5 ccm Tyrode = 100%.

Durch Uzaron Abnahme der Durchflußmenge nach 6′ auf 80%, darauf Zunahme der Durchflußmenge nach 32′ auf 152%. Nach Erholung des Präparates auf 136% durch Tyrode, Zunahme der Durchflußmenge durch Uzaron 1 : 100000 auf 188%. Durch Tyrode Erholung nach 30′ auf 140%. Urinmenge in 1 Std. bei Tyrode 1,2 ccm, bei Uzaron 1,9 ccm.

2. Versuchsergebnis: Uzaron 1 : 100000 erweiterte die Glomerulusgefäße nach vorausgehender Verengerung ganz beträchtlich, was durch Tyrode nur teilweise rückgängig zu machen war. Erneute Uzaronwirkung lagerte sich gleichzeitig auf die frühere Wirkung auf. Auch hier war die Urinmenge durch Uzaron bedeutend gesteigert.

Tabelle 8 (s. Seite 34).

---

b) Durchströmung der Tubulusgefäße.

1. Versuch mit Uzaron 1 : 10000

Normale Durchflußmenge in 2′ : 2,2 ccm Tyrode = 100%.

Durch Uzaron Zunahme der Durchflußmenge nach 6′ auf 113%, darauf Schwankungen zwischen 105 und 113%. Durch Tyrode Erholung des Präparates auf 100%. Durch Uzaron 1 : 10000 Zunahme der Durchflußmenge auf 118%. Durch Tyrode Erholung auf 105%. Die Urinmengen betrugen, gemessen in 1 Std , während der Tyrodespülung 1,1 ccm, während der Uzarondurchströmung 1,9 ccm.

1. Versuchsergebnis: Uzaron 1 : 10000 wirkte auch auf die Tubulusgefäße erweiternd ein, jedoch ging der Erweiterung keine Verengerung wie bei den Glomerulusgefäßen voraus. Die Urinmengen wurden hier um 58% durch Uzaron gegenüber der Menge, die durch Tyrode in der gleichen Zeit abgeschieden wurde, gesteigert.

2. Versuch mit Uzaron 1 : 100000.

Normale Durchflußmenge in 2′ : 4,4 ccm Tyrode = 100%.

Durch Uzaron Zunahme der Durchflußmenge nach 14′ auf 145%, die weitere 10′ auf 145% stehen blieb. Durch

Tabelle 8.

Durchströmung der Nierengefäße des Frosches nach *Hamburger* und *Brinkmann*.

b) isolierte Durchströmung der Tubulusgefäße.

Versuch 1, vom 5. 7 27. Versuch 2, vom 28. 6. 27.

Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %	Pharmaka	Durchfluß in ccm pro 2 Min.	Werte in %
1. Tyrode	2,1 (in 1 Std. 1,2 ccm Urin		1. Tyrode	4,4 (in 1 Std. 1,2 ccm Urin	
	2,2	100		4,4	100
	2,2	100		4,4	100
2. Uzaron	2,3	105	2. Uzaron	5,1	116
1 : 10 000	2,5	113	1 : 100 000	5,6	127
	2,5	113		5,6	127
	2,4	109		5,5	125
	2,3	105		5,6	127
	2,3	105		6,4	145
	2,2	100		6,2	141
	2,3	105		6,4	145
3. Tyrode	2,0	91		6,4	145
	2,1	95	3. Tyrode	6,4	145
	2,2	100		6,2	141
	2,2	100		6,0	136
4. Uzaron	2,1	95		5,8	132
1 : 10 000	2,3	105		5,4	123
	2,3	105		5,4	123
	2,3	105		5,4	123
	2,5	113	Anm. Von Uzaron in 1 Stunde 1,5 ccm Urin		
	2,6	113			
5. Tyrode	2,5	113			
	2,4	109			
	2,3	105			
	2,2	100			
	2,3	105			
	2,3	105			

Anm. Von Uzaron in einer Stunde 1,5 ccm Urin

Tyrode Abnahme der Durchflußmenge nach 14′ auf 123%. Es wurde weiter 1 Std. mit Uzaron gespült, die Durchflußmenge blieb auf 141% stehen und lieferte 1,5 ccm Urin, die nachfolgende einstündige Tyrodedurchströmung ergab 1,2 ccm Urin in 1 Std.

2. Versuchsergebnis: Die Tubulusgefäße wurden durch Uzaron 1 : 100000 stark erweitert. Die Urinmenge war auch in diesem Falle gesteigert.

Zusammenfassung zu den Versuchen mit Uzaron an der Froschniere.

Die Nierengefäße des Frosches werden sowohl im Glomerulusgebiet wie im Tubulusgebiet durch Uzaron erweitert und zwar werden die Glomerulusgefäße stärker dilatiert als die Tubuluskapillaren. Dagegen hat *Zuckerstein*[1]) mit Suprarenin an den Glomerulusgefäßen starke Verengerung beobachtet, während die Tubulusgefäße selbst auf stärkste Suprareninkonzentrationen nicht ansprachen. Es besteht somit auch keine Uebereinstimmung in der Wirkung von Uzaron und Suprarenin auf die Froschnierengefäße. Bezüglich der Nierentätigkeit ergibt sich unter der Uzaronwirkung eine Steigerung der Glomerulusdiurese auf fast das doppelte, während die Tubulusdiurese nur gering gefördert erscheint. In beiden Fällen dürfte aber die Diuresesteigerung mit dem gesteigerten Durchfluß durch die Nierengefäße in Beziehung stehen.

Zusammenfassung aller Versuchsergebnisse.

1. Uzaron verengert am Froschpräparat die Portal- und Splanchnikusgefäße wie Suprarenin, während es die Extremitätengefäße nicht beeinflußt bezw. in hoher Konzentration erweitert.

2. Uzaron und Suprarenin wirken auf den Gefäßtonus des Portal- und Splanchnikusgebietes synergetisch ein, und zwar entspricht meistens die simultane Zusammenwirkung der Summe der Einzelwirkungen. Bei successiver Einwirkung dagegen tritt deutlich ein potenzierender Effekt in Erscheinung, was die Annahme einer Sensibilisierung der suprareninempfindlichen Nervenendigungen des Sympathikus durch Uzaron rechtfertigt.

3. An mit Ergotamin behandelten Fröschen wird die Uzaronwirkung auf die Gefäße nur wenig abgeschwächt,

[1]) Zuckerstein: Ztschr. f. Biol. Bd. 67, S. 293, 1913.

dagegen deutlich die Suprareninwirkung, wobei diese noch insofern eine auffällige Veränderung erfährt, als zuerst eine ausgesprochene Gefäßerweiterung und erst dann eine wesentlich schwächere Gefäßverengerung folgt. Beim Ergotaminversuch verhalten sich also Uzaron und Suprarenin verschieden und lassen neben dem Angriffspunkt im sympathischen Gebiet eine unmittelbare Uzaronwirkung erkennen. Die Ergebnisse im Zusammenwirken von Ergotamin und Suprarenin dürften die Vermutung rechtfertigen, daß das Adrenalin auf glattmusklige Organe (Splanchnikusgebiet) nicht nur über die sympathische Innervation, sondern auch direkt auf die glatten Muskelfasern und vielleicht auch auf die parasympathischen Gefäßdilatatoren wirkt. Es wäre dann die Gefäßverengerung durch Adrenalin nach Ergotamin nicht als sympathische, sondern als direkte Muskelwirkung zu bewerten. Wir hätten es dann hier mit ähnlichen Verhältnissen zu tun wie beim Herzen, wo Adrenalin auch unter gewissen Bedingungen erregende Wirkung auf den Vagus erkennen läßt.

4. Die Nierengefäße des Frosches werden sowohl im Glomerulus- als auch im Tubulusgebiet durch Uzaron erweitert und zwar stärker die Glomerulus- als die Tubulusgefäße. Dieser stärkeren Durchströmung geht parallel eine gesteigerte Diurese.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. *A. Gürber* für die Anregung zur vorliegenden Arbeit und die Uebernahme des Referates und ihm und Herrn Privatdozent Dr. med. *Geßner* für die wertvolle Unterstützung, die sie meiner Arbeit zuteil werden ließen, herzlich zu danken.

Lebenslauf.

Am 13. 10. 96 wurde ich als zweiter Sohn des Schuhmachermeisters *Heinrich Schwalm* in Lollar (Hessen) geboren. Nach dreijährigem Volksschulbesuch in Lollar trat ich 1906 in die Oberrealschule zu Gießen ein, erhielt dort am 29. 6. 15 das Reifezeugnis. Am 1. 7. 15 trat ich als Kriegsfreiwilliger bei dem 2. kurhessischen Feld-Art. Regiment Nr. 47 Fulda ein, kam am 8. 8. 18 schwer verwundet in englische Kriegsgefangenschaft und kehrte am 1. 11. 19 von England zurück. Dann begann ich in Gießen mein Studium, ging dann nach Marburg, nahm an dem Herbstzwischensemester 1920 in Königsberg teil und studierte dann wieder in Marburg. Ich habe sieben Semester der Zahnheilkunde gewidmet. In Marburg bestand ich am 4. 8. 20 die zahnärztliche Vorprüfung und am 10. 12. 21 die zahnärzliche Prüfung. Vom Dezember 1921 bis Juli 1922 beschäftigte ich mich mit der zahnärztlichen Doktorarbeit und promovierte am 15. 8. 1922 zum Doktor der Zahnheilkunde. Am 1. 9. 1922 ließ ich mich als Zahnarzt in Lollar nieder. Gleichzeitig studierte ich in Marburg die Heilkunde, bestand am 2. 3. 1925 die ärzliche Vorprüfung, am 31. 5. 1927 die ärztliche Prüfung in Marburg. Darauf arbeitete ich als Medizinalpraktikant vier Monate (vom 1. 6. 27 bis 30. 9. 27) im Pharmakologischen Institut in Marburg und zwei Monate in der Marburger Medizinischen Poliklinik und erhielt am 20. 12. 27 die ärztliche Approbation. Seit dieser Zeit führte ich meine Praxis in Lollar als Zahnarzt und Arzt und beschäftigte mich mit der vorliegenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Gießen: *Brand, Graßmann, König, Schaum, Schlesinger.*

in Königsberg: *Boit, Proell, Rhese, Samter, Seltar, Scholz, Stein.*

in Marburg: *von Auvers, Bonhoff, Burkhardt, Claussen, Deneke, Freudenberg, Frey, Göppert, Gürber, Hildebrand, Hofmann †, Kehl, Kehrer, Korschelt, Kretschmer, Kutscher, Läwen, Löhlein †, Moog, E. Müller †, W. Müller, Richarz †, Ruete, Schwenkenbecher, Seidel, Stargardt †, Sertz, Tuczek †, Uffenorde, Veit, Versé, Wagener, Wiedhopf, Wieloch.*